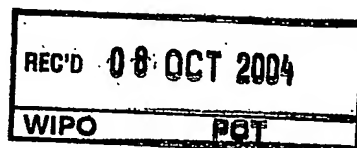




# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION



COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 24 SEP. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ  
PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

BEST AVAILABLE COPY

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint-Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.Inpi.fr

**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 540 0 H / 210502

REMISE DES PIÈCES  
DATE **19 JUIN 2003**  
LIEU **75 INPI PARIS**  
N° D'ENREGISTREMENT  
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI  
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE  
PAR L'INPI **19 JUIN 2003**

Réservé à l'INPI

**1** NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE  
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Cabinet ARMENGAUD AINE

3, Avenue Bugeaud

75116 PARIS

Vos références pour ce dossier  
(facultatif) CP- 61017

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

**2** NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de

brevet européen Demande de brevet initiale

☐

N°

Date

**3** TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

PROTHESES AVEC REVETEMENTS BIOLOGIQUEMENT ACTIFS

**4** DÉCLARATION DE PRIORITÉ

OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE

LA DATE DE DÉPÔT D'UNE

DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

**5** DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale

☐ Personne physique

Nom  
ou dénomination sociale

INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE  
(INSERM)

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

Code APE-NAF

Domicile

Rue

101, rue Tolbiac

ou

siège

Code postal et ville

17 5 16 5 14 PARIS cédex 13

Pays

FRANCE

Nationalité

Française

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Remplir impérativement la 2<sup>ème</sup> page

BEST AVAILABLE COPY

**Réservé à l'INPI**

REMISE DES PIÈCES  
DATE **19 JUIN 2003**  
LIEU **75 INPI PARIS**  
N° D'ENREGISTREMENT **0307395**  
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 210502

<b>6. MANDATAIRE (s'il y a lieu)</b>		
Nom	PEAUCELLE	
Prénom	Chantal	
Cabinet ou Société	Cabinet ARMENGAUD AINE	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel	92-1189	
Adresse	Rue	3, Avenue Bugeaud
	Code postal et ville	75 111 16 PARIS
	Pays	FRANCE
N° de téléphone (facultatif)	01-45-53-05-50	
N° de télécopie (facultatif)	01-45-53-80-21	
Adresse électronique (facultatif)	armengau@club-internet.fr	
<b>7. INVENTEUR (S)</b>		<b>Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques</b>
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
<b>8. RAPPORT DE RECHERCHE</b>		<b>Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)</b>
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		<b>Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt</b> <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non
<b>9. RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		<b>Uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG <input type="text"/>
<b>10. SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b>		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
<b>11. SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>  Madame Chantal PEAUCELLE Mandataire 92.1189 le 19 Juin 2003		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>  MME BLANCANEUX

## PROTHESES AVEC REVETEMENTS BIOLOGIQUEMENT ACTIFS

L'invention a pour objet l'utilisation de composés biologiquement actifs pour le revêtement de prothèses. Elle vise en particulier le revêtement des stents comportant un revêtement biologiquement actif.

On sait que le traitement des sténoses des artères coronaires a été révolutionné par l'angioplastie coronaire, qui consiste à ouvrir la sténose avec un ballonnet. Cette technique a été perfectionnée par le déploiement d'une endoprothèse artérielle en métal, appelée « stent », afin d'éviter la cicatrisation rétractile de l'artère entraînant la resténose, c-à-d la réapparition de la sténose. Cependant, dans un bon nombre de cas, variant de 20 à 35% selon le type de lésion, on a constaté que la mise en place d'un stent dans une artère entraîne une resténose liée à une hyperplasie néo-intimale, qui résulte à la fois d'un excès de tissu cicatriciel et d'une réaction au corps étranger.

Pour surmonter ces problèmes, on a proposé de recouvrir les stents de substances médicamenteuses capables de lutter contre les resténoses.

Parmi les stratégies proposées, celle consistant à utiliser des molécules à effet anti-prolifératif a suscité un grand intérêt. En effet, sur les 6 premiers mois de la mise en place de stents avec revêtement de composés anti-prolifératifs, aucune resténose n'a été observée.

Toutefois, ces molécules présentent l'inconvénient d'inhiber également la phase cicatricielle, ce qui entraîne un risque de thrombose tardive sur un corps métallique nu, ainsi que la création d'un espace entre le stent et la paroi artérielle par dilatation de cette paroi (désigné ci-après par remodelage positif).

Sur des modèles animaux, on a également observé un phénomène tardif de resténose.

Il s'avère donc que si l'utilisation des stents en tant que plate-formes pharmacologiques permettant de délivrer un médicament, constitue une approche d'intérêt, les familles thérapeutiques proposées à ce jour ne sont pas satisfaisantes.

Les inventeurs ont constaté qu'en suivant une autre approche médicamenteuse, reposant sur l'inhibition de la matrice extracellulaire, il était possible d'inhiber jusqu'à 95% du tissu cicatriciel responsable de l'hyperplasie et d'empêcher la

resténose intra-stent. Ce résultat s'est avéré généralisable au revêtement d'autres prothèses.

L'invention a donc pour but d'utiliser de nouveaux composés dans l'élaboration de revêtements de prothèses.

- 5 Elle vise également, en tant que nouveaux produits, les prothèses, notamment les stents portant de tels revêtements.

L'utilisation selon l'invention est caractérisée par la mise en œuvre d'inhibiteurs de la matrice extracellulaire pour élaborer un revêtement pharmacologiquement actif sur une prothèse.

- 10 De manière inattendue, de tels revêtements permettent, dans une situation de traumatisme mécanique des tissus provoquant, une réaction inflammatoire, de prévenir la resténose artérielle.

Contrairement aux stratégies de l'art antérieur évoquées ci-dessus, de tels inhibiteurs n'interviennent pas sur le cycle cellulaire et n'entraînent donc pas d'action délétère

- 15 sur l'endothélium pouvant résulter dans l'apparition de thromboses tardives, un remodelage positif ou une resténose tardive.

L'inhibition de la synthèse de la matrice extracellulaire permet de maintenir une paroi saine et non altérée par la perte ou l'endommagement de cellules, ce qui permet aussi de prévenir les phénomènes de thromboses.

- 20 De manière préférée, l'inhibiteur de la matrice extracellulaire est un inhibiteur naturel de TGF  $\beta$ -1.

Parmi les composés appropriés, on citera les protéoglycanes, tels que la décorine et/ou un fragment peptidique de la décorine, l'acide hyaluronique, ou encore les anticorps anti-TGF  $\beta$ -1.

- 25 Dans un mode préféré de réalisation de l'invention, il s'agit plus particulièrement de la décorine et/ou d'un fragment peptidique de la décorine. La libération de ces composés à partir d'un revêtement de prothèse, notamment d'un stent, permet d'inhiber avec une grande efficacité la sécrétion de la matrice extra-cellulaire et de prévenir les risques majeurs de remodelage positif et de resténose artérielle tardive.

L'utilisation de décoriné et/ou d'un fragment de décorine permet également avantageusement de prévenir le dépôt de fibrine ou l'atrophie des parois-sous-jacentes aux stents tels qu'observés avec les médicaments utilisés antérieurement.

Selon un autre aspect, l'invention vise également, en tant que nouveaux produits, des

- 5 prothèses caractérisées en ce qu'elles comportent un revêtement comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un inhibiteur de TGF  $\beta$ -1.

Par « quantité thérapeutiquement efficace », on entend une quantité qui permet d'inhiber le surplus de matrice extracellulaire produit en réaction au traumatisme de la prothèse mise en place.

- 10 Des prothèses préférées comprennent plus particulièrement une quantité thérapeutiquement efficace de décorine et/ou d'un fragment peptidique de la décorine.

Les prothèses plus spécialement visées correspondent à des dispositifs implantables ou des prothèses endoluminales, notamment des prothèses endovasculaires,

- 15 urologiques, respiratoires ou digestives.

L'effet anti-fibrosant de la décorine est avantageusement également mis à profit également sur des prothèses hors de l'application artérielle, notamment dans des applications urologique, digestive, broncho-pulmonaire.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention sont donnés dans les exemples

- 20 qui suivent.

#### Réalisation d'un stent avec revêtement bioactif de décorine et application artérielle

En opérant selon les techniques classiques, on applique sur un stent métallique un revêtement biodégradable à base de polymères comportant une quantité pharmacologiquement active de décorine, permettant une libération de principe actif

- 25 sur 30 jours .

Le stent est mis en place dans l'artère coronaire chez un patient. Après 3 mois d'observations, on n'observe aucun phénomène de resténose.

## REVENDICATIONS

- 5 1. Utilisation d'inhibiteurs de la matrice extracellulaire pour élaborer un revêtement pharmacologiquement actif sur une prothèse.
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'inhibiteur de la matrice extracellulaire est un inhibiteur naturel de TGF  $\beta$ -1.
3. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'inhibiteur de TGF  $\beta$ -1 est choisi parmi les protéoglycanes, tels que la décorine et/ou un fragment peptidique de la décorine, l'acide hyaluronique, ou encore les anticorps anti-TGF  $\beta$ -1.
- 10 4. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'il s'agit de décorine et/ou d'un fragment peptidique de décorine.
5. Prothèses caractérisées en ce qu'elles comportent un revêtement comprenant une
- 15 quantité thérapeutiquement efficace d'un inhibiteur de TGF  $\beta$ -1.
6. Prothèses selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles comprennent une quantité thérapeutiquement efficace de décorine et/ou d'un fragment peptidique de la décorine.
7. Prothèses selon la revendication 5 ou 6, caractérisées en ce qu'il s'agit de dispositifs
- 20 implantables ou de prothèses endoluminales, notamment de prothèses endovasculaires, urologiques, respiratoires, ou digestives.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° 1.../1...  
(À fournir dans le cas où les demandeurs et  
les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



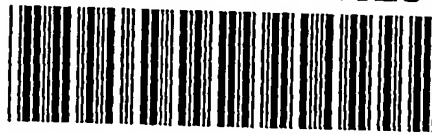
Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 270601

<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>		CP/ 61017
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		0307395
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)		
PROTHESES AVEC REVETEMENTS BIOLOGIQUEMENT ACTIFS		
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>		
Institut National de la Santé et de la Recherche médicale (INSERM)		
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b>		
<b>1</b>	Nom	LAFONT
	Prénoms	Antoine
Adresse	Rue	46 rue du Bac
	Code postal et ville	75007
Société d'appartenance (facultatif)		
<b>2</b>	Nom	
	Prénoms	
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
<b>3</b>	Nom	
	Prénoms	
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)		
Madame Chantal PEAUCELLE Mandataire 92.1189 le 19 Juin 2003		



PCT/FR2004/001528



BEST AVAILABLE COPY